

**Laporan Penelitian****Pengaruh sisplatin dosis tinggi terhadap penurunan fungsi sel rambut luar koklea****Asti Kristianti\*, Teti Madiadipoera\*\*, Bogi Soeseno\*\***\*Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani\*\*Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Kemoterapi sekarang rutin digunakan secara klinis di seluruh dunia. Sejalan dengan hal tersebut toksisitas kemoterapi, khususnya terhadap telinga saat ini menjadi perhatian. Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum) adalah salah satu obat kemoterapi yang paling banyak digunakan dan paling manjur untuk terapi keganasan epitelial. Efek ototoksik sisplatin yaitu terjadi gangguan dengar sensorineural yang irreversible, progresif, bilateral pada frekuensi tinggi (4-8 kHz), dan disertai dengan tinitus. **Tujuan:** Untuk menilai penurunan fungsi sel rambut luar koklea pada penderita tumor ganas sesudah pemberian sisplatin dosis tinggi dengan menggunakan DPOAE. **Metode:** Studi analitik observasional dengan rancangan prospektif di Bagian IK. THT-KL RS. Hasan Sadikin Bandung mulai bulan November 2007 sampai dengan Juni 2008. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan audiometri nada murni, timpanometri, dan distortion product otoacoustic emission (DPOAE) prakemoterapi, kemudian DPOAE dan timpanometri diulang tiga hari sesudah siklus pertama dan kedua kemoterapi sisplatin. Data yang diperoleh diuji dengan uji McNemar dan uji Wilcoxon. **Hasil:** Dari penelitian didapat 60 telinga dari 30 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi yang terdiri dari 25 laki-laki (83,3%) dan 5 perempuan (16,7%). Insidens penurunan fungsi sel rambut luar koklea sebesar 63% (38 kasus) sesudah siklus pertama dan 70% (42 kasus) sesudah siklus kedua. Hubungan penurunan fungsi sel rambut luar koklea memberikan nilai yang sangat bermakna sejak pemberian siklus pertama ( $p < 0,001$ ). **Kesimpulan:** Pemberian sisplatin dosis tinggi pada penderita tumor ganas menyebabkan penurunan fungsi sel rambut luar koklea.

**Kata kunci:** kemoterapi, sisplatin dosis tinggi, sel rambut luar koklea.

**ABSTRACT**

**Background:** Chemotherapy is worldwide used nowadays, and its toxicity still remain a problem especially toxicity to the ear (ototoxicity). Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum) is one of the most commonly used chemotherapy and highly potent in treating epithelial malignancies. Ototoxicity caused by cisplatin is irreversible, progressive, bilateral, sensorineural hearing loss especially on high frequency (4-8 KHz) accompanied by tinnitus. **Purpose:** To observe the cochlear outer hair cells damage in malignancies patients treated with cisplatin. **Methods:** This study is an observational analytic study with prospective design to determine the influence of high dose cisplatin on cochlear outer hair cells function. The research was carried out at the ENT-HNS Department, Hasan Sadikin General Hospital Bandung, from November 2007 until June 2008. Audiometry, tympanometry, and distortion product otoacoustic emission (DPOAE) examinations were conducted before chemotherapy and DPOAE, and tympanometry was again measured three days after first and second cycles of cisplatin administration.

*McNemar test was performed to calculate the effects of high-dose cisplatin to the cochlear outer hair cells function. To compare pre and post-cisplatin on alteration of cochlear hair cells function, Wilcoxon test was used. Results: In this study 60 ears from 30 subjects that meet the inclusion criteria, consisted of 25 man (83.3%) and 5 women (16.7%). The prevalence of damaged cochlear outer hair cells were 63% at first cycle and 70% at second cycle of cisplatin administration. The decline of cochlear outer hair cells function was significant ( $p < 0.001$ ). Conclusion: High-dose cisplatin decreases cochlear outer hair cells function in patients with malignant neoplasm.*

**Key words:** chemotherapy, high-dose cisplatin, cochlear outer hair cells.

**Alamat korespondensi:** Asti Kristianti, Departemen THT RS. Dustira - Cimahi, Jl. Rumah Sakit No. 1, Cimahi.  
E-mail: astikusayang@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Kemoterapi saat ini sudah rutin digunakan secara klinis di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, penggunaannya mengalami peningkatan dari tahun 1995 sampai 2005 dibandingkan dekade sebelumnya.<sup>1</sup> Data yang diambil dari poliklinik Hematologi-Onkologi Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung selama tahun 2007, didapatkan 369 penderita keganasan yang mendapat kemoterapi. Sejalan dengan hal tersebut toksisitas kemoterapi saat ini menjadi perhatian, salah satunya adalah ototoksik.<sup>1</sup>

Sisplatin (*cis-diamminedichloro-platinum*) adalah salah satu obat kemoterapi yang saat ini paling banyak digunakan. Mempunyai efek samping ototoksik. Efek ototoksik sisplatin yaitu terjadi gangguan dengar sensorineural yang *irreversible*, progresif, bilateral dimulai pada frekuensi 8000 Hz yang akhirnya akan mengenai frekuensi yang lebih rendah jika terapi dilanjutkan dan disertai dengan tinitus.<sup>2-5</sup> Insidens gangguan dengar dari beberapa penelitian mendekati 90-100%.<sup>5</sup>

Sisplatin merusak sel rambut luar koklea secara progresif dari basis ke apeks, sehingga gangguan dengar sensorineural terjadi mulai pada frekuensi tinggi. Pada keadaan seluruh sel rambut luar sudah rusak, kerusakan dapat mengenai sel rambut dalam dan sel penunjang. Ototoksitas sisplatin tidak terbatas pada sel rambut saja. Juga dilaporkan dapat terjadi atrofi stria vaskularis, kolaps membran Reissner dan degenerasi ganglion spiralis. Mekanisme ototoksik sisplatin

terjadi melalui proses apoptosis yang diinduksi oleh peningkatan radikal bebas di telinga dalam yang diinduksi sisplatin.<sup>2,5,6</sup>

Sel rambut luar koklea berperan dalam meningkatkan atau mempertajam puncak gelombang berjalan dengan meningkatkan aktivitas membran basilaris pada frekuensi tertentu. Peningkatan gerakan ini disebut *cochlear amplifier* yang memberi kemampuan sangat baik pada telinga untuk menyeleksi frekuensi, telinga menjadi sensitif dan mampu mendeteksi suara yang lemah. Adanya proses *cochlear amplifier* tersebut didukung oleh fenomena emisi otoakustik, yaitu bila telinga diberi rangsangan akustik, maka dapat memberikan pantulan energi yang lebih besar dari rangsangan yang diberikan. Kerusakan pada sel rambut luar mengakibatkan terjadinya gangguan pada proses emisi otoakustik. Kerusakan sel rambut luar koklea akibat sisplatin terjadi mulai hari ketiga pada bagian basal dan berlanjut hingga ke apeks.<sup>5</sup>

Deteksi dini gangguan dengar karena obat ototoksik sangat penting, karena berdasarkan hal tersebut kita dapat merubah dosis obat, mengganti obat atau memberikan obat antioksidan, serta memberikan penjelasan kepada pasien, sehingga gangguan dengar sensorineural yang lebih berat dapat dihindari dan pasien sudah siap mental dengan risiko yang akan terjadi.<sup>4</sup>

Alat elektrofisiologi yang digunakan untuk mengetahui keadaan dan fungsi sel rambut luar koklea secara cepat dan objektif adalah *otoacoustic emission* (OAE). Sel rambut luar

koklea mengeluarkan emisi yang ditangkap oleh OAE. *Distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) dapat mendeteksi respons pada frekuensi tinggi yang merupakan frekuensi sensitif untuk mendeteksi ototoksisitas.<sup>3-8</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana efek pemberian kemoterapi sisplatin terhadap fungsi sel rambut luar koklea.

## METODE

Penelitian ini adalah studi analitik observasional dengan rancangan studi prospektif selama periode November 2007-Juni 2008 terhadap 30 orang penderita tumor ganas yang berobat ke poliklinik Hematologi-Onkologi Ilmu Penyakit Dalam RS. Hasan Sadikin Bandung dengan kriteria penerimaan, yaitu penderita tumor ganas yang mendapat kemoterapi sisplatin dosis tinggi dan usia 14-50 tahun. Kriteria penolakan adalah ada keluhan tinitus dan gangguan dengar sebelumnya, penderita pernah mengalami radioterapi dan kemoterapi, sedang mengonsumsi obat ototoksik lain, kombinasi dengan obat kemoterapi yang memiliki efek samping ototoksik, terdapat invasi tumor ke telinga tengah atau telinga dalam dan penderita dengan gambaran timpanometri selain tipe A dan As. Alat yang digunakan adalah *otoacoustic emissions* (OAE) dengan teknik DPOAE alat *navigator pro biologic system corp* model 580-AX2191 (*frequency range*: 1-10 kHz, *stimulus intensity*: 65 dB SPL), audiometri nada murni, timpanometri dan otoskop.

Pemeriksaan audiometri nada murni, timpanometri, dan *distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) dilakukan pada seluruh subjek penelitian sebelum kemoterapi, selanjutnya timpanometri dan DPOAE diulang tiga hari sesudah pemberian sisplatin siklus pertama dan kedua.

Data yang diperoleh dari pengamatan dicatat dalam formulir penelitian dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabel. Hipotesis penelitian selanjutnya dianalisis menggunakan uji statistik untuk mengetahui pengaruh sisplatin dosis tinggi terhadap penurunan fungsi sel rambut luar koklea

pada penderita tumor ganas dengan menggunakan uji McNemar, sedangkan untuk mengetahui perbandingan penurunan fungsi sel rambut luar koklea pra dan pascakemoterapi menggunakan uji Wilcoxon data berpasangan. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai  $p < 0,001$ .

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS. Hasan Sadikin Bandung.

## HASIL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita tumor ganas yang mendapat terapi sisplatin terbanyak pada usia di atas 40 tahun (46,7%), kurang dari 30 tahun (30%) dan antara 30-39 tahun (23,3%). Karakteristik penderita menurut jenis kelamin, menunjukkan bahwa penderita tumor ganas lebih banyak dialami laki-laki dibandingkan dengan perempuan, dengan rasio 5:1 (25 laki-laki dan 5 perempuan). Diagnosis tumor ganas yang mendapat sisplatin paling banyak adalah tumor ganas kepala dan leher, yaitu sebanyak 77%, khususnya karsinoma nasofaring adalah tumor terbanyak yang mendapat sisplatin (63,3%). Semua subjek penelitian menunjukkan hasil pemeriksaan dalam batas normal pada semua pemeriksaan (audiometri, timpanometri dan DPOAE) sebelum pemberian kemoterapi sisplatin, hal ini menunjukkan bahwa subjek penelitian merupakan subjek yang homogen, sehingga layak untuk diperbandingkan.

Pada pemeriksaan timpanometri (tabel 1), tidak ditemukan perubahan antara hasil prakemoterapi dan hasil pascakemoterapi, dengan timpanogram A sebanyak 56 telinga dan As sebanyak 4 telinga.

Hasil pengukuran DPOAE pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian sisplatin menyebabkan penurunan fungsi sel rambut luar koklea. Perbandingan hasil pemeriksaan DPOAE pra dan pascakemoterapi pertama dan pra dan pascakemoterapi kedua menunjukkan hasil yang sangat signifikan dengan nilai  $p < 0,001$ , sedangkan hasil yang bermakna dengan nilai  $p < 0,022$

didapatkan pada pascakemoterapi pertama dan kedua. (Tabel 2)

Dari hasil pengolahan data dengan menggunakan uji *Chi square*, didapatkan bahwa makin tinggi umur makin tinggi risiko untuk terjadinya penurunan fungsi sel rambut luar

koklea yang disebabkan pemberian sisplatin dosis tinggi dan didapatkan kelompok usia lebih dari tiga puluh tahun lebih rentan terhadap sisplatin dosis tinggi dibandingkan kelompok usia kurang dari tiga puluh tahun. (Tabel 3)

**Tabel 1. Hubungan sisplatin terhadap gambaran hasil timpanometri**

Tipe timpanometri	Prakemoterapi n	Pascakemoterapi		Nilai p
		I	II	
A	56	56	56	1,0
As	4	4	4	1,0

Ket: Nilai p dihitung berdasarkan uji McNemar

**Tabel 2. Perbandingan hasil DPOAE pra dan pascakemoterapi**

DPOAE	Prakemoterapi	Pascakemoterapi I	Pascakemoterapi II
<i>Pass</i>	60 (100%)	22 (36,7%)	18 (30%)
<i>Refer</i> frek. 4-10 KHz	-	-	5 (8,3%)
6-10 KHz	-	4 (6,7%)	19 (31,7%)
8-10 KHz	-	34 (56,7%)	18 (30%)

Ket: (Zw = Uji Wilcoxon)

Perbandingan pra dan pascakemoterapi I, Zw = 5,906; p<0,001

Pra dan pascakemoterapi II, Zw = 5,767; p<0,001

Pascakemoterapi I dan II, Zw = 2,297; p<0,022

**Tabel 3. Hubungan sisplatin dosis tinggi terhadap gambaran hasil DPOAE berdasarkan kelompok usia**

Usia (tahun)	DPOAE				Jumlah
	<i>Pass</i>		<i>Refer</i>		
	I	II	I	II	
< 30	7 (77,8%)	6 (66,7%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	9
30-39	2 (33,3%)	1 (16,7%)	5 (66,7%)	6 (83,3%)	7
>40	2 (14,3%)	2 (14,3%)	12 (85,7%)	12 (85,7%)	14
Total					30

Ket: X<sup>2</sup> = 11,164; p<0,05

## DISKUSI

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita tumor ganas yang mendapat sisplatin terbanyak pada usia lebih dari 40 tahun. Hal ini disebabkan karena diagnosis tumor ganas yang diikuti sertakan pada penelitian ini adalah karsinoma nasofaring. Karsinoma nasofaring terutama diderita pada usia lebih dari 30 tahun sebagaimana dilaporkan pada penelitian Cannon dkk.<sup>9</sup>

Karakteristik penderita menurut jenis kelamin menunjukkan bahwa penderita tumor ganas banyak dialami laki-laki dibandingkan perempuan. Hasil penelitian ini sesuai dengan proporsi jenis kelamin pada penderita karsinoma nasofaring yang lebih banyak dialami oleh laki-laki. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Cannon dkk.<sup>9</sup>

Sisplatin adalah salah satu obat kemoterapi yang paling banyak digunakan pada keganasan epitelial seperti keganasan kepala dan leher, paru-paru, ovarium dan testis.<sup>1</sup> Hal ini sesuai dengan gambaran diagnosis tumor ganas pada penelitian ini. Diagnosis tumor ganas yang mendapat sisplatin paling banyak adalah tumor ganas kepala dan leher, yaitu sebanyak 77% dan karsinoma nasofaring adalah tumor terbanyak yang mendapat sisplatin. Pengobatan keganasan kepala dan leher stadium lanjut (stadium III dan IV) merupakan kemoterapi kombinasi dengan pembedahan atau radiasi. Tumor yang rekuren dan yang mengalami metastasis ditatalaksana dengan induksi kemoterapi menggunakan regimen PF (sisplatin atau karboplatin kombinasi dengan 5-fluorourasil). Sisplatin diberikan dengan dosis 100 mg/m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh.<sup>10</sup>

Gambaran hasil timpanometri pada penelitian ini sebelum dan sesudah pemberian sisplatin tidak berubah adalah tipe A dan tipe As. Hal ini membuktikan bahwa sisplatin tidak berpengaruh terhadap telinga tengah.

Sisplatin menyebabkan kerusakan sel rambut luar koklea mulai dari basal hingga ke apeks. Sisplatin juga menyebabkan degenerasi stria vaskularis dan ganglion spiralis juga bisa mengenai sel rambut dalam jika kerusakan sel

rambut luar sudah sampai ke apeks. Pemeriksaan emisi otoakustik merupakan *monitoring* yang ideal untuk menilai fungsi koklea akibat obat ototoksik, terutama jenis DPOAE yang memiliki frekuensi yang spesifik, sehingga lebih sensitif dalam menentukan kerusakan sel rambut luar. Hasil pengukuran DPOAE pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian sisplatin menyebabkan penurunan fungsi sel rambut luar koklea, dilihat dari diperolehnya hasil yang bermakna mulai pemberian siklus pertama dan sesudah pemberian siklus kedua. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Rybak, Talaska dan Schacht.<sup>5</sup> Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan Daldal,<sup>2</sup> yang melakukan percobaan pada marmot dengan menyuntikkan satu dosis sisplatin dan memeriksa fungsi sel rambut luar koklea dengan DPOAE.

Sisplatin menyebabkan gangguan dengar sensorineural biasanya bilateral dan mulai pada frekuensi tinggi, memburuk hingga mengenai frekuensi yang lebih rendah dengan pemberian berulang. Gangguan dengar bisa terjadi secara bertahap dan kumulatif atau terjadinya secara tiba-tiba sesudah dosis pertama. Sisplatin menyebabkan kerusakan secara khusus pada koklea, berbeda dengan aminoglikosida yang mempunyai potensial kokleotoksik dan vestibulotoksik sebagaimana yang dilaporkan oleh Rybak, Talaska dan Schacht.<sup>5</sup>

Usia merupakan faktor risiko yang penting pada ototoksisitas yang disebabkan sisplatin. Anak usia kurang dari lima tahun atau orang tua lebih rentan terhadap gangguan dengar yang disebabkan oleh sisplatin dibandingkan dewasa muda.<sup>5</sup> Pada usia di atas 50 tahun sudah terjadi proses degenerasi sel rambut koklea. Pada usia antara 51-65 tahun, sekitar 25% pasien didapatkan adanya gangguan dengar lebih dari 30 dB. Pada usia di atas 65 tahun didapatkan lebih dari sepertiganya mengalami gangguan dengar sensorineural dan lebih dari setengahnya adalah usia lebih dari 85 tahun.<sup>7</sup> Risiko gangguan dengar pada anak akibat sisplatin berhubungan dengan faktor genetik, yaitu kelainan pada gen

mitokondria.<sup>5</sup> Penelitian ini dilakukan pada subjek penelitian usia 15-50 tahun, di mana didapatkan kelompok usia lebih dari tiga puluh tahun lebih rentan terhadap sisplatin dibandingkan kelompok usia kurang dari tiga puluh tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Laurell dan Jungnelius.<sup>11</sup>

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa sisplatin dosis tinggi untuk terapi tumor ganas terbukti menyebabkan penurunan fungsi sel rambut luar koklea.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Weiss RB. Toxicity of chemotherapy - the last decade. *Semin Oncol* 2005; 33:1.
2. Daldal A. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:747-52.
3. Dutta A, Venkatesh MD, Kashyap RC. Study of the effects of chemotherapy on auditory function. *Indian Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 57:226-8.
4. Ekborn A. Cisplatin-induced ototoxicity. Pharmacokinetics, prediction and prevention. Stockholm Swedia: The Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Karolinska Hospital and the Department of Clinical Neuroscience. Sweden: Karolinska Institute Stockholm; 2003.
5. Rybak L, Talaska A, Schacht J. Drug-induced hearing loss. In: Jochen S, ed. *Auditory trauma, protection, and repair*. Philadelphia: Springer; 2008; 8:219-45.
6. Ramirez-Camacho R, Garcia-Berrocal JR, Bujan J, Martin-Marero A, Trinidad A. Supporting cells as a target of cisplatin-induced inner ear damage: therapeutic implication. *Laryngoscope* 2004; 114:533-7.
7. Lustig LR, Niparko JK. Sensorineural hearing loss. *Audiol Neurotol* 1994; 10:161-74.
8. Conti D, Toftness H, Lange J. Clinical and pharmacological studies with cis-diamminedichloroplatinum. *Cancer Res* 2003; 33:1310-5.
9. Cannon T, Zannation AM, Lai V, Weisler MC. Nasopharyngeal carcinoma in young patients: a systemic review of racial demographics. *Laryngoscope* 2006; 116(6):1021-6.
10. Spaulding MD. Recent advances in the treatment of head and neck cancer: a patient care perspective. *ORL Head Neck Nurs* 2002; 20(1):9-15.
11. Laurell G, Jungnelius U. High dose cisplatin treatment: hearing loss and plasma concentration. *Laryngoscope* 1990; 100:724-33.